

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

登録知的所有権局 SDO 3274

国際事務局 WO 90/13286

(61) 国際特許分類		(11) 国際公開番号	
A61K 9/28, 9/52, 31/375		WO 90/13286	
A1		(43) 国際公開日	
1990年11月18日 (19. 11. 1990)			
(21) 国際出願番号	PCT/JP90/00394		
(22) 国際出願日	1990年3月10日 (10. 03. 90)		
(30) 優先権主張	1989年3月18日 (11. 03. 89) JP		
(71) 出願人 (実質を成すすべての出願人について)	中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) (JP/JP)		
(72) 発明者 (個人)	Y115 坂本 隆雄 (Y115. 03. 89) Tokyo, (JP)		
(73) 権利者/出願人 (実質を成すすべての出願人について)	中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) (JP/JP)		
(74) 代理人	Y100 東京支店 丸の内二丁目2番1号 丸の内ビルディング 丸の内ビルディング 丸の内二丁目2番1号 丸の内ビルディング (丸の内ビルディング) (丸の内ビルディング) (丸の内ビルディング)		
(81) 指定国	AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US		
(84) 発明の名称	腸内適性剤の製剤		

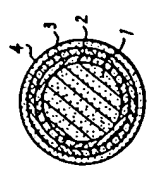
(64) 発明の名称: ORAL PREPARATION WHICH CAN BE RELEASED AT SUITABLE REGION IN INTESTINE

(64) 発明の名称: 腸内適性剤の製剤

(57) Abstract

An oral preparation composed of a core comprising a principal agent and a pharmaceutically acceptable filler; the first layer covering the core, which comprises an enteric or water-soluble component and may optionally contain an insoluble component; the second layer covering the first layer, which comprises a nonenteric component which dissolves by reacting with at least one component of the core; and the third layer covering the second layer, which comprises an enteric component. This preparation will not release the principal agent until it reaches a desired region in an intestine and it can release the agent at a controllable rate once it reaches that region. Thus it can be effectively used in administering a principal agent having an absorption specificity at a particular region in the intestine or treating a disease at a particular region in the intestine.

図1は、本発明の腸内適性剤の製剤の断面図を示す。図1は、腸内適性剤の製剤の断面図を示す。図1は、腸内適性剤の製剤の断面図を示す。



(57) 要約

主薬成分および薬学的に許容しうる賦形剤からなる核(core); 腸溶性または水溶性成分からなる不溶性成分を含んでいてもよい、核を覆う第一層; 核内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分からなる、第一層を覆う第二層; および腸溶性成分からなる、第二層を覆う第三層からなることを特徴とする腸内適性剤の製剤を開示する。本発明の製剤は、腸内の所望の部位に到達するまで主薬成分を放出せず、しかも、到達後の主薬成分の放出速度を調節することができる点に特徴がある。従って、本発明の製剤は腸内の特定の部位に吸収特異性を有する主薬成分の投与や、腸内の特定の部位における疾患の治療に特に有効である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT国際出願を構成するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	MO	モロッコ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	NL	オランダ
BE	ベルギー	FR	フランス	NO	ノルウェー
BR	ブラジル	GB	イギリス	RU	ロシア
CA	カナダ	GR	ギリシャ	SE	スウェーデン
CH	スイス	HU	ハンガリー	SI	スロベニア
CN	中国	IT	イタリア	SK	スロバキア
DE	ドイツ	JP	日本	UA	ウクライナ
DK	デンマーク	KP	朝鮮民主主義人民共和国	US	米国
EE	エストニア	KZ	カザフスタン共和国		
EG	エジプト	LI	リヒテンシュタイン		
EP	欧州特許協定	LU	ルクセンブルグ		
ES	スペイン	MC	モナコ		
FI	フィンランド				
FR	フランス				
GB	イギリス				
GR	ギリシャ				
HU	ハンガリー				
IT	イタリア				
JP	日本				
KP	朝鮮民主主義人民共和国				
KZ	カザフスタン共和国				
LI	リヒテンシュタイン				
LU	ルクセンブルグ				
MC	モナコ				
MO	モロッコ				
NL	オランダ				
NO	ノルウェー				
RU	ロシア				
SE	スウェーデン				
SI	スロベニア				
SK	スロバキア				
UA	ウクライナ				
US	米国				

## (57) 要約

主薬成分および薬学的に許容しうる賦形剤からなる核(core)；腸溶性または水溶性成分からなり不溶性成分を含んでいてもよい、核を覆う第一層；核内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分からなる、第一層を覆う第二層；および腸溶性成分からなる、第二層を覆う第三層からなることを特徴とする腸内適所放出錠口製剤を開示する。本発明の製剤は、腸内の所望の部位に到達するまで主薬成分を放出せず、しかも、到達後の主薬成分の放出速度を調節することができると特徴がある。従って、本発明の製剤は腸内の特定の部位に吸収特性を有する主薬成分の投与や、腸内の特定の部位における疾患の治療に特に有効である。

# 明 細 書

## 腸内適所放出錠口製剤

## 技術分野

本発明は、腸内適所放出錠口製剤に関する。より詳細には、腸内の特定の部分において薬物を連続的に放出することを可能にした錠口製剤の構造に関する。

## 背景技術

錠口投与剤は、一般に薬物を胃などにおいて吸収させることができるだけ速やかに薬効を発現させることを目的とする。このため、腸内の特定の箇所においてのみ薬物を放出させるようにした錠口投与剤の開発研究は従来より始行われていなかった。このため、例えば大腸へ効率的に送達させ放出させることを意図して、 $\beta$ -アスコルビン酸含有製剤を錠口投与しても、薬物は胃内で分解され小腸で大部分が吸収されてしまうため大腸には殆ど到達しないという問題があった。

一方、一日1-2回の投与で薬物の血中濃度を長時間一定のレベル以上に維持することができるとして、経口投与剤が開発されている。しかし、このような経口投与剤を用いても、腸内の所望の箇所においてのみ薬物を放出することはできない。

例えば、大腸において薬物を吸収させることを意図している場合には、服用から大腸に到達するまで空腸時で4-5時間を要するため、大腸到達以前に薬物の一部が放出してしまう。しかも、大腸においても薬物は徐々にしか放出されないため薬物の吸収率は極めて低くなり、効率的に薬物を投与することができない。一方、経口投与剤以外に直腸からの坐剤や注腸による投

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT諸国を同定するために採用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	MO	モロッコ	US	米国
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	MT	マルタ	VE	ベネズエラ
BF	ブルキナファソ	GB	イギリス	NI	ニカラガ		
BQ	ボネール	GR	ギリシャ	NL	オランダ		
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	NO	ノルウェー		
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦		
CH	スイス	JP	日本	SE	スウェーデン		
CL	チリ	KZ	カザフスタン共和国	SG	シンガポール		
CM	カメルーン	LU	ルクセンブルグ	TH	タイ		
DE	ドイツ	LX	列島	TR	トルコ		
DK	デンマーク	MC	モナコ				

与方法もあるが、これらの方法によっても大腸全般へ薬物を効果的に送り込むことは不可能である。このため従来は、潰瘍性大腸炎治療薬であるサラソスルファピリジンやブレンドニゾロンなどを効果良く適所投与する手段がなかった。

### 発明の開示

そこで本発明者らは、腸内の所望の箇所に到達するまでは薬物を放出せず、しかも、その箇所に到達後は所望の時間内に全薬物を放出するようにした経口投与剤を開発することを目的として鋭意研究を行った結果、本発明を完成した。

本発明の腸内適所放出経口製剤は、

- (a) 主薬成分および薬学的に許容しうる賦形剤からなる核 (core) ;
- (b) 腸溶性成分からなる、核を覆う第一層 ;
- (c) 核内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分からなる、第一層を覆う第二層 ; および
- (d) 腸溶性成分からなる、第二層を覆う第三層 ;

からなることを特徴とする。

### 図面の簡単な説明

- 第1図は本発明の顆粒剤の構造の一例を示したものである。
- 第2図は本発明の錠剤の構造の一例を示したものである。
- 第3図は本発明の核の構造の種類を例示したものである。
- 第4図、第5図および第6図は溶出試験の結果を溶出時間と溶出率との関係で示したグラフである。

発明を実施するための最良の形態

核は、主薬成分および賦形剤からなる。主薬成分は、腸にお

いて吸収される薬効物質であれば広く使用することができる。特に、大腸などの特定部位において効果良く吸収される物質や、腸内の疾患治療薬などが効果的に用いられる。

また、核には主薬成分の放出を促進する崩壊剤などが含まれていてもよい。

さらに核には、第二層を溶解する添加物質を含ませることができ、この添加物質は主薬成分が第二層を溶解する場合には必ずしも必要とされない。しかし、主薬成分に溶解力が全くないか極めて弱い場合、あるいはたとえ強くても量が少ないために溶解作用を十分に発現し得ない場合には、添加物質が効果的に使用される。添加物質は、第二層の構成成分に応じて適宜選択される。例えば、第二層として胃溶性物質を使用し、主薬成分としてインドメタシンなどの非酸性物質を用いた場合には、有機酸などの水性の酸性物質を添加物質として使用することができる。

本発明の製剤の最外殻におたる第三層は、腸溶性物質からなる。第三層は、本発明の製剤が経口的に服用された後、胃内において内部層が破壊されるのを防ぎ、腸に入ったときにはじめて溶解するものでなくてはならない。従って、第三層は胃液によって分解せず、しかも腸液によって溶解しうるものであることが必要とされる。具体的には、セルロースアセテートフタレート(CAP)、セルロースプロピオネートフタレート、セルロースアセテートマレアート、ポリビニルアルコールフタレート、メタクリレン-アクリル酸共重合体、メチルアクリレート・メタクリレン酸共重合体、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキ

4

シプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP), ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS), メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合物, メタクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合物, などの合成高分子化合物や下記第一層の項で例示される腸溶性成分などの腸溶性コーティング剤として一般に用いられている物質を使用することができる。

第二層は、核内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分からなる。第二層は、腸内の所定の部位において主薬物質の放出を開始させ、しかも主薬物質の放出時間を調節するため に設けられているものである。その成分は、非腸溶性であり、核内の1以上の成分によって溶解するものでなくてはならない。具体的には、ポリビニルアセテートジエチルアミノアセテート (AEA), ポリビニルアミノアセタール, ジメチルアミノエチルメタクリレート-メチルメタクリレート共重合体, などを使用することができる。その中でも、酸性領域 (pH1-5) において溶解するが、中性またはアルカリ性領域においては溶解しない物質を用いるのが好ましい。

第一層は、腸溶性又は水溶性成分からなる。第一層は、核と第二層との間を遮断し、主薬成分の放出開始時間を調節するた めに存在するものである。その成分として具体的には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP), ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS), メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合物, メタクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-メタクリル酸塩化

25

5

トリメチルアンモニウムエチル共重合物, セルロースアセテートフタレート (CAP), セルロースプロピオネートフタレート, セルロースアセテートマレアート, ポリビニルアセテートフタレート, ポリビニルアルコールフタレート, スチレン-アクリル酸共重合物, メチルアクリレート-メタクリル酸共重合物等の腸溶性成分、アセチルセルロース, メチルセルロース, ヒドロキシプロピルセルロース, ヒドロキシプロピルメチルセルロース, カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体およびゼラチンなどの天然高分子化合物等の水溶性成分があげられる。又、エチルセルロース (E.C) 等の不溶性成分を加えて放出開始時間を遅らせることもできる。このような不溶性成分は第一層の0-50%の範囲で加えることができる。

なお、第一層、第二層、第三層のいずれにも、コーティング性および膜形成性を改善するために添加する可塑剤、静電防止剤などの化合物を添加しうる。

本発明の製剤は腸内に入ると、まず腸液によって第三層が溶解する。しかし、第二層は非腸溶性であるために腸液は第二層を溶解することなく浸潤してゆく。そして、腸液が第一層に到達するとそれによって第一層への浸潤または第一層それ自体の溶解が始まる。第一層への浸潤・溶解によって核と腸液が接触すれば、核内の成分が腸液内を拡散する。そして、核内の添加物質および/または主薬成分が第二層と接触することによって、第二層が溶解し始め、やがて、主薬成分が腸内に放出されることになる。

25 本発明の製剤の具体的な構造は、このような放出機構に従っ

て所望の部位において主薬成分が放出し得るよう設定される。

例えば、第二層の厚みを変化させることによって、腸液が第一層に到達するまでの時間を調節したり、添加物質などによる溶解に要する時間を調節することができる。また、添加物質と添加物質によって溶解する第二層との組み合わせを適宜選択したり、第二層の成分を変化させることによって、主薬成分の放出速度を調節することもできる。なお、第二層は主薬成分または添加物質によって溶解する前に破壊されない程度の強度を備えていることが要求される。

本発明の製剤の各層の被覆量は、顆粒の場合、第一層が該に対して5-60重量%、第二層が第一層を被覆した核に対して10-30重量%、第三層が第二層および第一層を被覆した核に対して10-30重量%とするのが一般的である。また、錠剤またはカプセル剤の場合は、それぞれ重量またはカプセル重量に対して第一層が0.5-10%、第二層が0.5-10%、第三層が1-10%とするのが一般的である。上述のようにこれらの被覆量は適宜選択することによって、所望の腸内適所放出経口製剤を得ることができる。

核の構造は、上記の機構により主薬成分を放出しうる構造であれば特に制限されない。具体的には、主薬成分と賦形剤からなり添加物質を含まない構造、主薬成分と添加物質が一樣かつ均一に存在する構造(第3図A)、主薬成分の中に所定量の添加物質が混合されている構造(第3図B)、主薬成分と添加物質が別々の層に存在する構造、主薬成分からなる層と添加物質からなる層との間に隔絶層を有する構造(第3図CおよびD)。

主薬成分がカプセル内に入っている構造(第3図E)などが挙げられる。添加物質を用いる場合は、主薬成分と添加物質との反応性などを考慮する必要がある。とくに添加物質が酸性であり、主薬成分が塩性でない場合には第3図B、C、DまたはEなどの構造をとることが好ましい。

本発明の製剤の製造方法は、当業者に知られた一般的な方法でよく、特に制限されるものではない。例えば、核の被覆にあり、従来から公知のパンコーティング装置、流動コーティング装置、通気乾燥機機構を備えた各種装置を使用することができ、またコーティング液も特に制限されず、成膜性を改善するための可塑性、界面活性剤、高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂防酸エステル、水分透過性、水蒸気透過性、光の透過性を調整することを目的とした添加剤、例えばステアリン酸、ポリエチレングリコール、タルク、硬化チタンなど、コーティングの操作性を改善する目的で添加する静電気防止剤、例えばステアリン酸、ポリエチレングリコール類など消泡を目的としたシリコーン樹脂、更に着色を目的とした色素や無機顔料、その他香料などを用いることができる。

本発明の製剤は、腸内の所望の部位に到達するまで主薬成分が放出されず、しかも到達後の主薬成分の放出速度を調節することができる点に主たる特徴がある。従って、本発明の製剤は大腸などの腸内の特定の部位に吸収特異性を有する主薬成分の投与や、腸内の特定部位における疾患の治療に特に有効に用いられる。これによって、従来は不可能または困難であるといっていた薬物投与や疾患治療が有効に行われることが期待される。

例えば、本発明の製剤は、大腸に著しい酸化的環境に由来する大腸ポリープの発生や腹痛、癌化を予防するために還元剤を効果的に投与する手段として本発明は極めて有効である。

以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は請求の範囲により定まるものであり、かかる実施例によってなんら制限を受けるものではない。

尚、以下において「部」は重量部を意味する。

〔実施例-1 (L-アスコルビン酸の大腸送達顆粒製剤)〕

L-アスコルビン酸 7.2部、結晶セルローズ 1.5部、乳糖 5部、ステアリン酸 5部、ヒドロキシプロピルセルローズ 1.0重量部を含む5.0%エタノール溶液を、ヒドロキシプロピルセルローズが固形分として3部相当量となるように加え練合した。次いで $\phi 0.8$ mmネットを装着した円筒式顆粒機により顆粒化し、乾燥した。

得られた乾燥顆粒 300部に対し、コーティング液組成として、ヒドロキシプロピルセルローズフタレート (HP-55) 7部、精製セラック 0.7部、アセチル化モノグリセライド 0.7部、塩化メチレン 4.5.8部、エタノール 4.5.8部を用いて、常法に従い固形分として7.5部相当のコーティングを行い、第一層被覆を行った。

得られた第一層コーティング済み顆粒 300部に対し、第二層用コーティング液組成として、AEA 5部、ポリエチレンリコール 2部、エタノール 4.0部、塩化メチレン 5.3部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として6.0部をコーティングし第二層被覆を行った。

得られた第二層コーティング済み顆粒 300部に対し、第一層と同様のコーティング液を用いて、固形分として6.0部をコーティングし、L-アスコルビン酸の大腸送達顆粒製剤を得た。  
〔実施例-2〕

実施例-1で得た素顆粒 300部に対し、コーティング液組成として、ヒドロキシプロピルセルローズアセテートサクシネート (HPMCAS) 1.0部、クエン酸トリエチル 4部、純水 8.6部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として6.0部相当のコーティングを行い第一層被覆を行った。第二層、第三層は実施例-1と同様に行った。

〔実施例-3〕

第一層コーティング液について、ヒドロキシプロピルセルローズアセテートサクシネート (HPMCAS) 1.0部、クエン酸トリエチル 4部、純水 8.6部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として9.0部相当のコーティングを行い、第一層被覆を行った。以下、第二層、第三層は実施例-1と同様に行った。

〔実施例-4 (インドメタシンの大腸送達顆粒製剤)〕

インドメタシン 1.0部、乳糖 5.0部、クエン酸 2.0部、結晶セルローズ 1.5部、ヒドロキシプロピルセルローズ 5部を混合した後、水を加えて練合し、次いで $\phi 0.8$ mmネットを装着した円筒式顆粒機により顆粒化し、乾燥した。

得られた乾燥顆粒 300部を用い、実施例-3と同様の方法により、第一層、第二層、第三層のコーティングを行い、インドメタシン大腸送達顆粒製剤を得た。

10

〔実施例-5（サラゾスルファピリジンの大腸送達顆粒剤）〕

サラゾスルファピリジン50部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10部、酒石酸20部、結晶セルロース5部、トウモロコシデンプン10部、ヒドロキシプロピルセルロース5部を混合した後、水を加えて練合し、次いでφ1.0mmネットを装着した円筒式顆粒機により顆粒化し、乾燥した。

5

得られた乾燥顆粒300部を用い、実施例-3と同様の方法により、第一層、第二層、第三層のコーティングを行い、サラゾスルファピリジンの大腸送達製剤を得た。

〔実施例-6（ブレドニゾン大腸送達製剤・錠剤）〕

ブレドニゾン25部、乳糖25部、結晶セルロース20部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース25部、ヒドロキシプロピルセルロース5部を混合し、水を加えて練合し、スビードミル処理によって、顆粒を製造し、乾燥した。この乾燥物99部に対してステアリン酸マグネシウム1部を加えて混合した後、常法により一錠重量200mgの錠剤を製造した。この錠剤300部に対して、第一層コーティング液組成として、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート（HP-55）7部、精製セラック0.7部、アセチル化モノグリセライド0.7部、塩化メチレン45.8部、エタノール45.8部を用いて、常法に従い固形分として7.5部相当のコーティングを行った。

20

得られた第一層コーティング済み錠剤300部に対し、第二層コーティング液としてジメチルアミノエチルメタクリレート-メチルメタクリレート共重合体（オイドラギットE-30D）を用い、固形分として6.0部相当のコーティングを行った。

25

11

得られた第二層コーティング済み錠剤300部に対し、第三層コーティング液としてメチルメタクリル酸-メタクリル酸共重合体（オイドラギットL-30D55）を用いて、固形分として6.0部相当のコーティングを行った。

〔実施例-7（ブレドニゾン大腸送達製剤・錠剤）〕

ブレドニゾン25部の代わりにブレドニゾン10部およびクエン酸15部を用いて、実施例-6と同様の操作を経て錠剤を得た。

5

〔実施例-8（L-アスコルビン酸の大腸送達システム・錠剤）〕

L-アスコルビン酸92.7部に対し、ヒドロキシプロピルセルロース5重量部、タルク30重量部を含むエタノール懸濁液を固形分として7.3部相当となるように加え練合し、破碎造粒機を用いて顆粒化後乾燥し、錠用顆粒末を得た。

10

得られた錠用顆粒65部、結晶セルロース24.5部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10部、ステアリン酸マグネシウム0.5部を加えて混合した後、常法により、一錠重量165mgの錠剤を製造した。

15

得られた錠剤400部に対し、コーティング液組成としてヒドロキシプロピルセルロースフタレート（HPMCP:HP-55）3部、ポリエチレングリコール（PEG-6000）0.6部、エタノール40部、塩化メチレン56.4部を用いて常法に従い、固形分として3.5重量部相当のコーティングを行い、第一層被覆錠を得た。第一層被覆錠400部に対し、第二層コーティング液組成として、ポリビニルアセテートジエチルアミノアセテート（AEA）3部、タルク3部、PEG-6000 0.6部、

25



ステアリン酸0.6部、エタノール40部、塩化メチレン52.8部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として2重量部%をコーティングし、第二層被覆錠を得た。

同様の方法にて第二層固形分として4重量部%、および6重量部%の第二層被覆錠を得た。

これら三種錠の第二層被覆錠、各々400部に対しそれぞれコーティング液組成としてHP-553部、PEG-6000 0.6部、ステアリン酸0.6部、エタノール40部、塩化メチレン55.8部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として6重量部%相当をコーティングし、L-アスコルビン酸の大腸送達システムを得た。

〔実施例-9（サラゾスルファピリジンの大腸送達システム・錠剤）〕

サラゾスルファピリジン30部、酒石酸20部、結晶セルロース20部、乳糖24.5部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(LH-31) 5部、ステアリン酸マグネシウム0.5部を加えて混合した後、常法により、一錠重量200mgの錠剤を製造した。この錠剤400部に対してコーティング液組成として、HPMCP(HP-55) 2.75部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC:TC-5) 0.25部、PEG-6000 0.6部、エタノール40部、塩化メチレン56.4部のコーティング液を用いて、常法に従い、固形分として4.5重量部%相当のコーティングを行い、第二層被覆錠を得た。

第三層は、実施例-8と同様な方法にて行い、サラゾスルファピリジンの大腸送達システムを得た。

〔実施例-10（エリスロポエチン経口投与製剤・カプセル剤）〕  
エリスロポエチン0.01%を含む中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)溶液150mgを4号ハードゼラチンカプセルに充填後、増合部をシールし、エリスロポエチンの液は充填カプセル（以下カプセルという。）を得た。

カプセル400gを遠心造粒機に入れ回転させながら、HPC-L5重量部%を含有する80%エタノール液をスプレーしながら、結晶セルロース50部、クエン酸50部の混合末をカプセル重量に対して20重量部%添加して、カプセル表面上に被覆乾燥することによって第3図Eに示すカプセルを得た。

得られた被覆カプセルを用いて、実施例-9と同様にして、エリスロポエチンの腸内適所放出システムを得た。

〔実施例-11（rG-CSF経口投与製剤・カプセル剤）〕

rG-CSFを0.1%含むMCT溶液150mgを4号ハードゼラチンカプセルに充填後、増合部をシールし、rG-CSFの液は充填カプセルを得た。

以下、実施例-10と同様にして、rG-CSFの腸内適所放出システムを得た。

〔実施例-1〕

実施例-1、2および3で得られた顆粒剤A、BおよびCについて、第11改正日本薬局方に規定される溶出試験法第2法（パドル法）による溶出試験を行った。試験液900ml、温度37±0.5℃、パドル回転100rpm、試料量10gの条件で実施し、経時的に試験液をサンプリングし試験液中のL-アスコルビン酸を定量することによって、溶出率を算出した。試験

14

液は下記の組成を有する日局第1液および第2液を用いた。

日局第1液：塩化ナトリウム2.0gに希塩酸24.0ml及び水を

加えて溶かし、1000mlとしたもの。

日局第2液：0.2Mリン酸二水素カリウム試験250mlに、

0.2M水酸化ナトリウム試験118ml及び水を加

えて1000mlとしたもの。

その結果を第1表並びに第4図及び第5図に示す。尚、実施例

-1と同様に第1層コーティングを施した顆粒剤を調製し、

これと比較例とした。尚、第1表並びに第4図及び第5図にお

いて、(A)は前記実施例-1を、(B)は実施例-2を、(C)は

実施例-3を示す。

第1表

試料	2時間で の溶出率	50%溶 出時間	80%溶 出時間	Lag Time
A	60%	100分	160分	45分
B	25%	155分	240分	75分
C	65%	255分	300分	2時間
比較例	100%	15分	20分	5分

〔実験例-2〕

実施例-8により得られた3種類の錠剤、試料1,2,3につ

いて、実験例-1と同様の溶出試験を行った。その結果を第6

図に示す(n=6の平均)。

15

## 請求の範囲

1.(a) 主薬成分および薬学的に許容しうる賦形剤からなる核  
(core)；

(b) 腸溶性または水溶性成分からなり、不溶性成分を含んで  
いてもよい、核を覆う第1層；

(c) 核内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分か  
らなる、第1層を覆う第2層；および

(d) 腸溶性成分からなる、第2層を覆う第3層；  
からなることを特徴とする腸内適所放出錠口製剤。

2. 第2層が主薬成分によって溶解することを特徴とする第1  
項の製剤。

3. 第2層が胃溶性成分からなることを特徴とする第1項の製  
剤。

4. 主薬成分のほかに、第2層を溶解させる添加物質がさらに  
核に含まれていることを特徴とする第1項の製剤。

5. 添加物質がpH1-5の酸性成分からなることを特徴とす  
る第4項の製剤。

6. 腸内の所望の箇所で主薬成分が放出するように、添加物質  
の量と第2層の厚みを設定した第4項の製剤。

7. 腸内の所望の箇所で主薬成分が放出するように、第1層、  
第2層および第3層の厚みを設定した第1項の製剤。

8. 顆粒剤である第1項の製剤。

9. 錠剤である第1項の製剤。

10. 核が主薬成分を含んだカプセルからなることを特徴とする  
第1項の製剤。

16

11. 核が、添加物質と賦形剤からなる層で被覆されたカプセルからなることを特徴とする第10項の製剤。
12. 主薬成分が水溶性であり、その水溶液が酸性を示すことを特徴とする第1項の製剤。
13. 主薬成分がL-アスコルビン酸であることを特徴とする第1項の製剤。
14. 主薬成分が大腸疾患治療薬であることを特徴とする第1項の製剤。

10

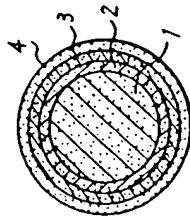
15

20

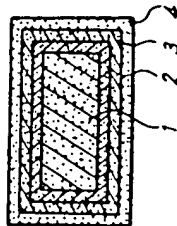
25

1/5

第1図

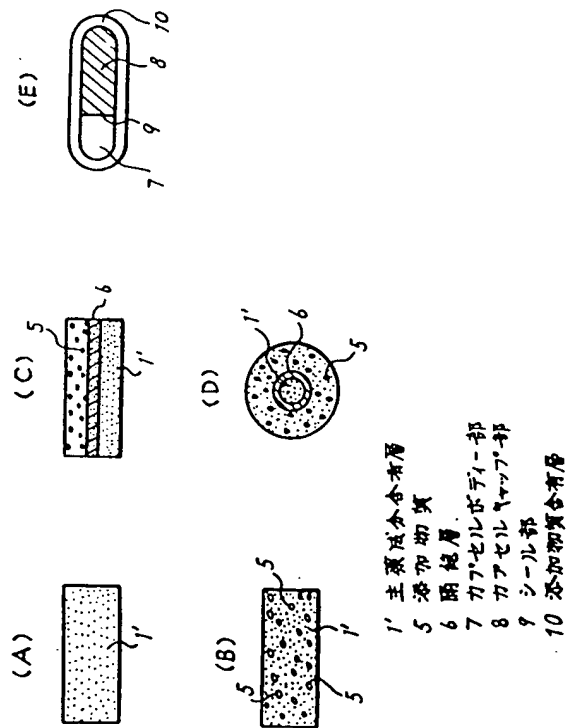


第2図

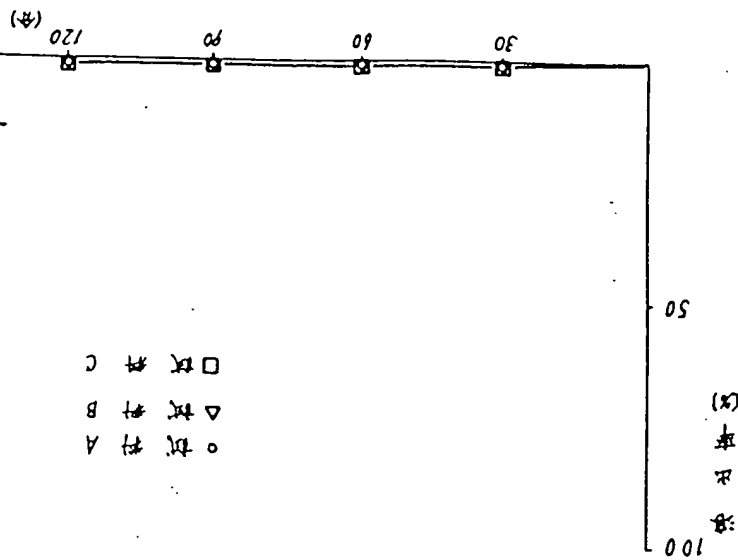


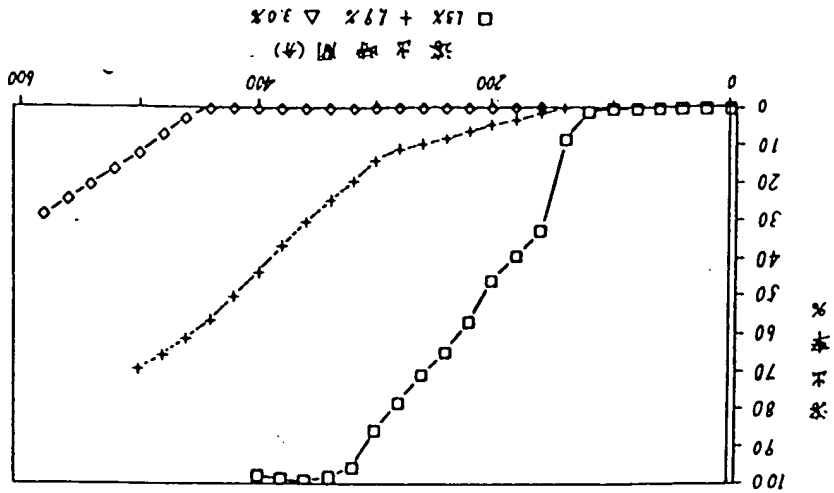
1. 核
2. 第一層
3. 第二層
4. 第三層

第 3 図

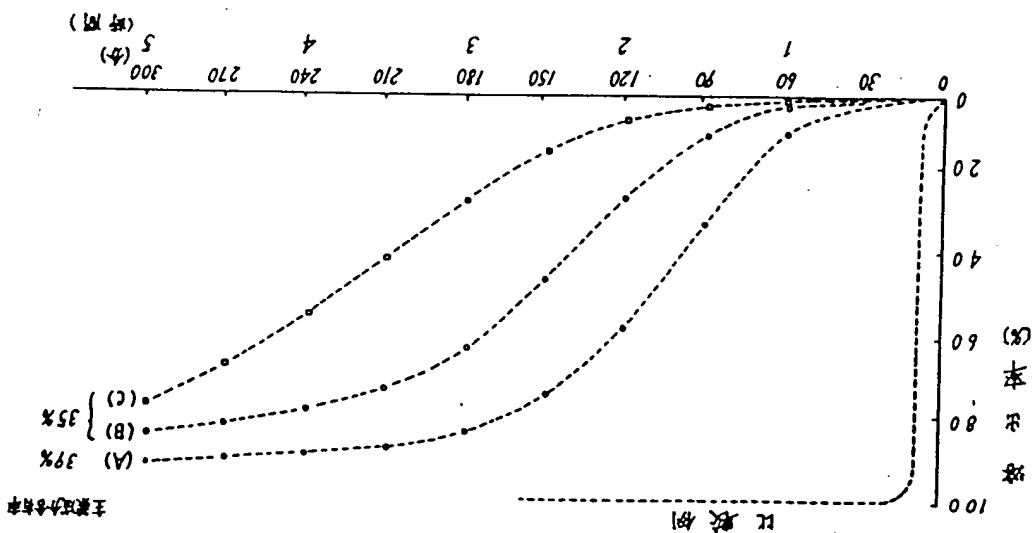


第 4 図





第 6 図



第 5 図

